

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 47/30, C07D 499/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/36098</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年7月22日(22.07.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/00068  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年1月12日(12.01.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/4845 1998年1月13日(13.01.98) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 野村正明(NOMURA, Masaaki)[JP/JP] 〒370-0708 群馬県邑楽郡明和町新里668-7 Gunma, (JP) 住川宏美(SUMIKAWA, Hiromi)[JP/JP] 〒374-0028 群馬県館林市千代田町1-8-202 Gunma, (JP) 杉田 修(SUGITA, Osamu)[JP/JP] 〒374-0019 群馬県館林市尾曳町10-8 Gunma, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)		<b>(81) 指定国</b> CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書
<b>(54) Title: ANTIBACTERIAL COMPOSITION FOR TOPICAL ADMINISTRATION CONTAINING ANTIBIOTICS</b>  <b>(54) 発明の名称</b> 抗生物質を配合した局所投与用抗菌組成物  <b>(57) Abstract</b> An antibacterial composition for topical administration having a potent antibacterial effect over a broad range and a high safety and containing in a stable state penem antibiotics which are chemically unstable to hydrolysis, oxidation, photoisomerization, etc. The composition comprises a non-aqueous base blended with a penem antibiotic or a pharmaceutically acceptable salt thereof.		

(57)要約

本発明は、幅広くかつ強力な抗菌力と安全性をもつが、加水分解や酸化、光異性化など化学的に不安定なペネム系抗生物質が安定に配合され、且つ、安全性の高い局所投与用抗菌組成物を提供することを目的とする。本発明の抗菌組成物は、非水系基剤にペネム系抗生物質またはその医薬上許容される塩を配合した非水系基剤の局所投与用抗菌組成物である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ			TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZU	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		

## 明細書

## 抗生物質を配合した局所投与用抗菌組成物

## 5 発明の分野

本発明は皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、歯科・口腔外科、泌尿生殖器官科領域の医薬組成物に関し、さらに詳細には、ペネム系抗生物質の局所投与への使用に関する。

## 従来の技術

- 10 簡便に投与できて、さらに携帯用としての利便性が高い軟膏剤は、各種疾患に対する局所投与用の製剤として利用されている。

細菌感染による局所的な炎症性疾患や化膿性疾患に対しては、抗生物質の軟膏剤が有用であり、各種の抗生物質を主成分とした治療剤が求められ、いくつかが使用されている。

- 15 例えば、各種の抗生物質を主成分とした軟膏剤としては、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系およびクロラムフェニコール系等の抗生物質は、皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、歯科・口腔外科、泌尿生殖器官科に関しての炎症性疾患や化膿性疾患に汎用されている。具体的には、アミノグリコシド系抗生物質である一硫酸カナマイシン軟膏、テトラサイクリン系抗生物質である塩酸テトラサイクリン軟膏およびクロラムフェニコール系抗生物質であるクロラムフェニコール軟膏  
20 は皮膚科用の化膿性疾患治療剤として市販され、マクロライド系抗生物質であるピマリシン製剤の眼軟膏も販売されている。また、テトラサイクリン系抗生物質である塩酸テトラサイクリンと酢酸ヒドロコルチゾンを含む軟膏剤は歯科・口腔外科用として販売されている。

- 25 また、軟膏剤は、活性成分が安定に医薬組成物に配合されることが必要であり、特公平1-12728号においては、テトラサイクリン系の1つであるミノサイクリンまたはその医薬上許容される塩の水溶性高分子物質および多価アルコールからなるヒドロゲルに対して、マグネシウム化合物を配合することにより、抗生物質の安定化を図った局所投与用組成物が歯科用外用剤として記載されている

。

一方、ペネム系化合物は、ペニシリンとセファロsporinの構造を融合するという概念に基づいて設計された非天然型の $\beta$ -ラクタム系化合物であり（例えばWoodward, R. B., In Recent Advances in the Chemistry of  $\beta$ -Lactam Antibiotics; Elks, J., Ed; The Chemical Society; London, 1977; Spec. No. 28, p 167-180、特開昭61-207387号、特開昭63-162694号、特開昭60-222486号および特開昭54-119486号）、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質のペニシリン系抗生物質およびセフェム系抗生物質が有する幅広い抗菌スペクトルおよび高い安全性と、カルバペネム系抗生物質がもつ強い抗菌力および $\beta$ -ラクタマーゼに対する高い安定性を兼ね備えた新しいタイプの抗生物質であり、現在、(+)-(5R, 6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-[(R)-2-テトラヒドロフリル]-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウムの2.5水和物（ファロペネムナトリウム、以下化合物1という）が種々の感染症の経口治療薬として使用されており、ペネム環という新規な骨格により、メチシリン感性黄色ブドウ球菌(MSSA)、化膿連鎖球菌、肺炎球菌のみならず、従来の $\beta$ -ラクタム薬では十分効果が及ばなかったペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)、口腔連鎖球菌、腸球菌をはじめとするグラム陽性菌に強い抗菌活性を示し、また、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌、バクテロイデス属などの嫌気性菌まで幅広く抗菌力を示すことが報告されている（化学療法の領域, Vol. 13, No. 10, p. 74-80, 1997）。さらに、Porphyromonas gingivalisをはじめとする歯周炎の病原性菌に対する強い抗菌活性(CHEMOTHERAPY, Vol. 42, S-1, p. 38-50, 1994)の他、近年耐性化が目立っている歯性感染症由来の菌種に対しても強い抗菌活性をもつことが報告されている（日本化学療法学会雑誌, Vol. 45, No. 11, p. 965-971, 1997）。

しかしながら、ペネム系化合物は、一般的に他の $\beta$ -ラクタム系化合物と同様、加水分解や酸化、光異性化など化学的に非常に不安定な物質であり、これが有する炎症性疾患や化膿性疾患、耐性菌感染による疾患に対する優れた有効性を局所的に利用する局所投与用組成物は未だ見出されていない。

さらに、軟膏剤はその活性成分が半固形物中に全質均等に製せられることが必要である。ペネム系抗生物質のように用いる活性成分原薬が結晶または結晶性の

粉末である場合、これを直接基質に分散させるのみでは全質均等になり難く、製剤の使用感の点からも軟膏剤として製する過程において、基剤と練合する前に、原薬を粉碎して粒度を小さくするか、または、ある種の溶剤に溶解する必要がある。しかしながら、ペネム化合物を用いて軟膏剤を製造する技術は未だ見出されて  
5 いない。

#### 発明の概要

以上の実情に鑑み、本発明者らは、ペネム系抗生物質およびその医薬上許容される塩について、これらが持つ幅広くかつ強力である抗菌力と安全性を局所投与に提供することを目的として鋭意検討した結果、活性成分が安定に配合され、且  
10 つ、安全性の高い局所投与用抗菌組成物を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、非水系基剤にペネム系抗生物質またはその医薬上許容される塩を配合したことを特徴とする局所投与用抗菌組成物に関する。

本発明によれば、非常に不安定な物質であるペネム系抗生物質が、疎水性高分子化合物等の非水系の基剤を用いることにより、安定に配合され、皮膚科、眼科  
15 、耳鼻咽喉科、歯科・口腔外科、泌尿生殖器官科領域に広く使用され得る抗菌組成物が提供される。

本発明の抗菌組成物には、さらに各種助剤、例えば、増粘効果を与える水溶性または親水性の高分子化合物が配合されても活性成分の安定性は損なわれず、用途に応じて種々の組成物を提供することができる。

#### 20 詳細な説明

本発明の組成物は、基本的に、非水系の基剤にペネム系抗生物質またはその医薬上許容される塩が配合された粘稠な液状ないしはペースト状の組成物であり、典型的には軟膏剤として製剤化される。基剤が非水系であることは、ペネム系抗生物質の安定性の観点から重要である。

25 本発明に用いられるペネム系抗生物質としては、抗菌活性と、患部に対して親和性がよく刺激性がない、また、感作性および経口毒性がない等の安全性を有し、医薬上許容されるものであれば、特に限定されず、また、これらは、遊離のカルボン酸であっても、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩やリジンなどのアミノ酸塩

あるいはアンモニウム塩などの医薬上許容される塩のいずれでもよい。例えば、上記した化合物1の他、3位の置換基が、1, 4-ジオキサソ-2-イル基、エチルスルファニル基、3-テトラヒドロフリルメチル基、メトキシメチル基、（（アミノカルボニル）オキシ）メチル基等の化合物が挙げられる。また、組成物中の含有量は薬剤の種類や適応疾患等に応じて適宜決定すればよいが、化合物1を用いる場合には、遊離無水物として組成物全体に対して10重量%以下、通常、0.1～5重量%程度配合される。

ペネム系抗生物質を軟膏剤として製剤化するには、塗布性や使用性を保証したうえで、活性成分の安定性を確保して、活性成分が組成物へ配合されることが必要である。本発明においては、非水系基剤を用いることにより、ペネム系抗生物質の良好な安定性が得られる。

本明細書中において、基剤が「非水系」であるとは、基剤が実質的に水を含まないことを意味する。したがって非水系基剤の典型例は、一般に疎水性の軟膏基剤に分類される疎水性高分子化合物であり、例えば、軟膏剤に通常用いられる疎水性高分子である油脂性軟膏基剤が挙げられる。油脂性軟膏基剤としては、例えばゲル化炭化水素、パラフィン、流動パラフィン、白色ワセリン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス、植物油、カルナバロウ、ミツロウ、ステアリン酸、ステアリルアルコール、カカオ脂、セタノール、ハードファット、白色軟膏、単軟膏およびセレシンがあげられる。

また、水相を含まない乳剤性基剤の或るもの、または水相を含まないフィルムコーティングおよびマトリックス基剤の或るものは、本発明における非水系基剤に含まれる。水相を含まない乳剤性軟膏基剤として親水ワセリンおよび精製ラノリンがある。また、水相を含まないフィルムコーティングおよびマトリックス基剤として、アクリル樹脂、たとえば、市販されている商品名オイドラギット（アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー、ドイツ連邦共和国のレーム社製）等を、要すれば可塑剤と共に用いることができる。

これらの基剤の1種またはそれ以上が好ましく用いられる。特に好ましくは、

ゲル化炭化水素、白色ワセリンおよびオイドラギットが用いられる。

親水性基剤は一般に、また、乳剤性軟膏基剤の多く、すなわち、水相を有するもの、例えば親水軟膏や吸水軟膏を用いて軟膏剤とした場合には、活性成分の活性は保持されない。

5      本発明の組成物は、例えば口腔内局所に直接投与される歯周炎治療用医薬組成物であるときなど、投与部位にしばらく留めて効果を持続させるために、さらなる粘度が求められる場合がある。その場合には、所望により、ゲル化剤、粘稠剤、粘着剤、粘着増強剤および弾性剤等の助剤を添加することができる。このような目的に用いるものとしては、水溶性または親水性の高分子化合物、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、キサントガム、トラガントガム、グアーガム、ローカスト  
10      ビンガム、アラビアゴム、キトサン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ゼラチン、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース（サンジェロース、三協化学社製）等が挙げられ、これらの1種またはそれ以上が組成物全体に対して0.1～10重量%程度、好ましくは0.5～10重量%の割合で添加配合され、投与部位における増粘作用をより高めることができる。

20      また、上記の水溶性または親水性の高分子化合物は、生体からの分泌物の吸収を促進し、患部汚染を避ける目的で配合されてもよい。

また、さらに本発明の目的および効果に反しない限り、必要に応じて他の成分、例えば慣用の可塑剤、界面活性剤、香料、矯味剤等の助剤を活性成分の安定化を損なうことのない範囲で添加してもよい。

25      可塑剤としては、トリアセチン、トリプチリン、ジアセチルエチレングリコール、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピル、コハク酸ジブチルなど、界面活性剤としては、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、シヨ糖脂肪酸エステルなどが挙げら

れる。矯味剤としてはサッカリンナトリウムその他が挙げられる。エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムカルシウム等の安定化剤も適宜助剤として用いられる。

本発明の組成物には、さらにメントール、カルボン酸、アネトール、オイゲノール、サリチル酸メチル、リモネン、オシメン、シトロネール、メチルアセテート、メチルオイゲノール、ワニリン、チモール、スペアミント油、ペパーミント油、レモン油、オレンジ油、ローズマリー油、桂皮油、ユーカリ油およびピメント油等の香料を単独または組み合わせで適量配合することができる。

また、要すれば活性成分の基剤からの放出制御および活性成分の臭いのマスキングの目的で、高級アルコール、高級脂肪酸、セラック、エチルセルロース、エチルセルロース、カルナバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートおよびその可溶化剤を適宜組み合わせ配合することも可能である。

本発明の組成物においては、用いる基剤各成分はその安定性が十分に確認されているものであり、その適用範囲は特に限定されるものではなく、例えば、皮膚外用により座瘡などの治療に、また、泌尿生殖器官科や口腔内適用により感染性の歯周疾患の治療等局所的に用いることができる。

また、本発明によれば、本発明組成物の製造法が提供される。

本製造法は、組成物を製造する際に、活性成分の安定性に影響を及ぼす水分を排した条件下、非水系基剤を用いることを特徴とする。

以下に本発明の組成物の製造法について詳説する。

本発明の組成物の製造の基本操作は、分散法、熔融法または溶解法に大別される。

分散法においては、非水系基剤への活性成分の均質な分散は、活性成分が結晶であるため原薬を局所投与における親和性を考慮して、十分に粉碎し微粉化して練合することにより行われる。この場合、活性成分の粒径としては、 $500\mu\text{m}$ 以下、通常、 $100\mu\text{m}$ 以下が好ましい。小規模の生産では軟膏板と軟膏へら、または乳鉢と乳棒を用い、活性成分を基剤の一部と混和し、十分研和した後に残りの基剤およびその他の添加剤を加えてさらに研和して全質均等とする。大量の場合には3本ローラー、ロールミル、ニーダー、播潰機および混合機等の機械を



用いる。これらの機械を用いる際、要すれば減圧下で操作しても良く、加温しても良い。攪拌する際の最適な攪拌速度は25～100rpmであり、減圧度は60～80cmHgが好ましい。また、加温の範囲は活性成分の安定性の観点より35～60℃が望ましい。必要に応じて篩過しても良い。

- 5 熔融法においては、活性成分が水に溶解しやすく、加水分解により活性の低下を生じるため、原薬を非水系基剤、例えば少量の流動パラフィンで湿潤研和した後、これと活性成分が熔融しにくい成分から順次混和して最終的に全質均等とする。熔融に際しては、要すれば加温攪拌しても良い。この場合、活性成分の安定性の観点より加温の範囲は35～60℃が望ましい。少量の場合は軟膏鍋と水浴
- 10 を用い、大量の場合は水浴付の3本ローラー、播潰機および混合機等の機械を用いる。この際、攪拌の最適な速度は25～100rpmであり、減圧度は60～80cmHgが好ましい。また、必要に応じて濾過または篩過しても良い。

- 溶解法においては、活性成分が水に溶解易いが、溶解後に加水分解により活性の低下を生じるため、非水系基剤と親和性を有する非水系の溶剤を用いて行われる。例えば、原薬をメタノールまたはエタノールに溶解し、この溶液と非水系基剤とを練合することにより行われる。この際、要すれば加温攪拌しても良い。活性成分の安定性の観点より加温の範囲は35～60℃が望ましい。活性成分が溶解した液を基剤の一部と混和し、十分研和した後に残りの基剤およびその他の添加剤を加えてさらに研和して全質均等とする。混和または研和する際、小規模の
- 15 生産では軟膏板と軟膏へら、または乳鉢と乳棒を用いる。大量の場合には、3本ローラー、ロールミル、ニーダー、播潰機および混合機等を用いる。これら機械を用いる際には、要すれば減圧下で操作しても良く、攪拌する際の最適な攪拌速度は25～100rpmであり、減圧度は60～80cmHgが好ましい。必要に応じて濾過または篩過しても良い。

- 20 また、上記の製造法は、好ましくは、活性成分の安定性に影響を及ぼすと推察される水分以外の他の外的因子をも排除した条件で操作される。そのような外的因子としては、例えば活性成分を劣化させるような高温、光および酸素が挙げられる。

さらに、組成物の充填も、上記の外的因子を排除する条件で操作されることが

必要であり、充填容器としては、これら外的因子との接触を回避できる形態であ  
って、組成物の活性成分の安定性を十分保持できるものが用いられる。具体的  
には、ガラス製、プラスチック製および合成樹脂製等の瓶やつぼ、金属製、プラス  
チック製およびラミネート製等のチューブが挙げられる。容器の閉塞については  
5 、瓶およびつぼではネジ締めにより、チューブではチューブ底から充填後に金属  
製の場合には折り曲げ、プラスチック製の場合には熱板圧着、ラミネート製の場  
合には高周波や超音波の加熱圧着の方法により行う。

また、容器は、使用形態によりその形状は選択され、例えば、上記以外に組成  
物を身体各所に直接、塗布・注入できる容器であっても良い。そのようなものと  
10 しては、例えばプラスチック製、または合成樹脂製のシリンジ状の注入筒に充填  
した組成物をピストン状の棒で排出できる形状の容器などが挙げられる。

#### 実施例

本発明をより詳細に説明するため、化合物 1 を用いて以下に実施例を挙げるが  
15 、本発明はこれに限定されるものではない。

##### 実施例 1

成分	重量%
化合物 1	2.5 <sup>1)</sup>
20 ゲル化炭化水素 <sup>2)</sup>	97.5
<sup>1)</sup> 遊離無水物として 2.0% (以下同様)	
<sup>2)</sup> プラスチベース、ブリストル・マイヤーズスクイブ社製 (以下同様)	

ゲル化炭化水素に化合物 1 を混合して全質均等し、所望の組成物を得た。

25

##### 実施例 2

成分	重量%
化合物 1	6.2 <sup>3)</sup>
ゲル化炭化水素	93.8

3) 遊離無水物として 5.0 %

ゲル化炭化水素に化合物 1 を混合して全質均等し、所望の組成物を得た。

### 5. 実施例 3

成分	重量%
化合物 1	12.4 <sup>4)</sup>
ゲル化炭化水素	87.6

4) 遊離無水物として 10.0 %

10

ゲル化炭化水素に化合物 1 を混合して全質均等し、所望の組成物を得た。

### 実施例 4

成分	重量%
15 化合物 1	2.5
白色ワセリン	97.5

白色ワセリンに化合物 1 を混合して全質均等し、所望の組成物を得た。

### 20 実施例 5

成分	重量%
化合物 1	2.5
精製ラノリン	97.5

25 精製ラノリンに化合物 1 を混合して全質均等し、所望の組成物を得た。

### 実施例 6

成分	重量%
化合物 1	2.5

カルボキシメチルセルロースナトリウム	2. 0
ゲル化炭化水素	9 5. 5

- 5      ゲル化炭化水素にカルボキシメチルセルロースナトリウムを分散し、これに化合物 1 を混合して所望の組成物を得た。この組成物はことに歯周疾患の治療剤として口腔内に適用するのに適している。

#### 実施例 7

	成分	重量%
10	化合物 1	2. 5
	キサントガム	2. 0
	ゲル化炭化水素	9 5. 5

- 15      ゲル化炭化水素にキサントガムを分散し、これに化合物 1 を混合して所望の組成物を得た。この組成物はことに歯周疾患の治療剤として口腔内に適用するのに適している。

#### 実施例 8

	成分	重量%
20	化合物 1	2. 5
	流動パラフィン	0. 2
	ゲル化炭化水素	9 7. 3

- 25      化合物 1 を流動パラフィンで湿潤練合し、これにゲル化炭化水素を混合して全質均等し、所望の組成物を得た。

#### 実施例 9

	成分	重量%
	化合物 1	2. 5

エタノール	0. 1
ゲル化炭化水素	9 7. 4

- 化合物 1 をエタノールに溶解し、この液にゲル化炭化水素を少量ずつ加え混合  
5 して全質均等し、所望の組成物を得た。

#### ペネム配合組成物の安定性試験

- 実施例 1、実施例 4～7 の 5 つの処方に基づく本発明の化合物 1 配合組成物を  
調製してプラスチック製の容器に入れてネジ締め式の蓋で密栓し、これを 4 0℃  
10 、7 5 % 相対湿度 (RH) で 1 ケ月および 2 ケ月間保存した場合、また室温で 1  
ケ月間保存した場合の性状を評価するとともにそれら抗生物質の力価を高速液体  
クロマトグラフィーで測定して、配合当初の力価に対する力価残存率 (%) を算  
出した。

- 高速液体クロマトグラフ法の条件を示す。オクタデシルシリル化シリカゲルを  
15 充填したステンレス製の高速液体クロマトグラフ用カラムを用いた。カラム温度  
は 4 0℃ に設定した。移動相には、4 5 mM リン酸二水素カリウム、5 mM リン酸一  
水素ナトリウムおよび 5 mM 臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム溶液からなる A  
液および A 液にアセトニトリルを 1 : 1 に混合した B 液を用いた。移動相の組成  
制御条件では、B 液の初期濃度を 1 6 % とし、分析開始後、B 液を一定量ずつ増  
20 加させて 5 4 分で 7 0 % になるよう設定した。流量は、化合物 1 の保持時間が 2  
4 分になるように調整した。検出機には、紫外吸光光度計を用い、2 4 0 nm の測  
定波長を用いた。

また、対照として親水性の高い基剤を用いた次の処方のものを同様に試験した  
。

#### 25 対照 1

成分	重量%
化合物 1	2. 5 <sup>1)</sup>
親水軟膏	9 7. 5

<sup>1)</sup> 遊離無水物として 2. 0 %

親水軟膏に化合物 1 を混合して全質均等し、対照 1 の組成物を得た。

対照 2

5	成分	重量%
	化合物 1	2.5 <sup>1)</sup>
	吸水軟膏	97.5
	<sup>1)</sup> 遊離無水物として 2.0%	

- 10 吸水軟膏に化合物 1 を混合して全質均等し、対照 2 の組成物を得た。

結果を第 1 表に示す。

表 1

組成物番号 (対照番号)		1	2	3	4	5	(1)	(2)
成分 組成比 (重量%)	化合物 1	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	ゲル化炭化水素	97.5	95.5	95.5	0	0	0	0
	白色ワセリン	0	0	0	97.5	0	0	0
	精製ラノリン	0	0	0	0	97.5	0	0
	親水軟膏	0	0	0	0	0	97.5	0
	吸水軟膏	0	0	0	0	0	0	97.5
	カルボキシメチルセルロースナトリウム	0	2.0	0	0	0	0	0
	キサンタンガム	0	0	2.0	0	0	0	0
	開始時の性状	白色 半固形	黄み白色 半固形	黄み白色 半固形	黄み白色 半固形	薄緑み黄 色半固形	白色 半固形	白色 半固形
	40℃, 75%RH 1ヶ月後	黄み白色 半固形	黄み白色 半固形	極薄黄色 半固形	極薄黄色 半固形	黄色 半固形	薄黄色 半固形	明黄色 半固形
安定性 試験 成績	40℃, 75%RH 2ヶ月後	黄み白色 半固形	黄み白色 半固形	極薄黄色 半固形	極薄黄色 半固形	黄色 半固形	薄黄色 半固形	くすんだ 赤み黄色 半固形
	室温 1ヶ月後	白色 半固形	黄み白色 半固形	黄み白色 半固形	黄み白色 半固形	薄緑み黄 色半固形	薄黄色 半固形	明赤み黄 色半固形
	残存率 (%)	100	97	100	100	92	0	0
	残存率 (%)	100	100	100	100	100	47	26

第1表に示すごとく、化合物1と非水系基剤であるゲル化炭化水素および白色ワセリンならびに精製ラノリンの組合わせが安定であり、その安定性は、水溶性高分子化合物であるカルボキシメチルセルロースナトリウムまたはキサンタンガムを増粘剤として添加しても悪影響を受けなかった。一方、親水性の高い吸水軟膏および親水軟膏を基剤として用いた場合には、40℃の2ヶ月保存で活性成分が失活するとともに、室温で1ヶ月保存した場合でも性状が変化するとともに化合物1の残存率は大きく減少して、化合物1の加水分解体、加水分解異性化体および開裂体を含む多くの分解物が生成した。

このように、本発明における非水系基剤に化合物1を混合した組成物は安定であり、水溶性高分子化合物を配合しても安定性の影響はなかった。

なお、実施例1の処方に基づく組成物を室温で3年間保存した結果、同様の安定性が得られた。

#### 発明の効果

本発明によれば、非常に不安定な物質であるペネム系抗生物質が、疎水性高分子化合物を基剤とすることにより、安定に配合され、これにさらに水溶性高分子化合物が配合されても活性成分の安定性は損なわれず、皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、歯科・口腔外科、泌尿生殖器官科領域に広く使用され得る抗菌組成物が提供される。



## 請求の範囲

1. 非水系基剤にペネム系抗生物質またはその医薬上許容される塩を配合したことを特徴とする局所投与用抗菌組成物。
2. ペネム系抗生物質が (+) - (5 R, 6 S) - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 7 - オキソ - 3 - [ (R) - 2 - テトラヒドロフリル] - 4 - チア - 1 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸またはその医薬上許容される塩である請求項 1 の組成物。
3. 非水系基剤が疎水性高分子化合物からなるものである請求項 1 または 2 の組成物。
- 10 4. 疎水性高分子化合物がゲル化炭化水素、パラフィン、流動パラフィン、白色ワセリン、親水ワセリン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス、植物油、カルナバロウ、ミツロウ、ステアリン酸、ステアリルアルコール、カカオ脂、セタノール、ハードファット、白色軟膏、単軟膏、セレシンおよびオイドラギット (アミノアルキルメタクリレートコポリマー E、アミノアルキルメタクリレート
- 15 トコポリマー RS、メタクリル酸コポリマー L、メタクリル酸コポリマー S、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー) からなる群から選ばれる 1 種またはそれ以上の成分である請求項 3 の組成物。
5. 疎水性高分子化合物がゲル化炭化水素または白色ワセリンである請求項 3 の組成物。
- 20 6. 基剤に、さらに、ゲル化剤、粘稠剤、増粘剤、粘着増強剤および弾性剤からなる群から選択される助剤の 1 種またはそれ以上を配合した請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項の組成物。
7. 基剤に、さらに水溶性または親水性の高分子化合物の 1 種またはそれ以上を配合した請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項の組成物。
- 25 8. 水溶性または親水性の高分子化合物がカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、キサンタンガ

ム、トラガントガム、グアーガム、ローカストビンガム、アラビアゴム、キトサン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ゼラチンおよび疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群の１種またはそれ以上の成分から選ばれ、組成物全体に対して０．１％～１０重量％配合した請求項７の組成物。

5      ９．皮膚外用である請求項１～８のいずれか１項の組成物。

１０．歯科用外用である請求項１～８のいずれか１項の組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00068

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>6</sup> A61K47/30, C07D499/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>6</sup> A61K47/30, C07D499/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-13616, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 17 January, 1992 (17. 01. 92) (Family: none)	1-10
A	JP, 61-130228, A (Sunstar Inc.), 2 March, 1989 (02. 03. 89) (Family: none)	1-10
A	JP, 61-207387, A (Suntory Ltd.), 13 September, 1986 (13. 09. 86) (Family: none)	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 March, 1999 (01. 03. 99)		Date of mailing of the international search report 9 March, 1999 (09. 03. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00068

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>°</sup> A61K47/30, C07D499/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>°</sup> A61K47/30, C07D499/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 4-13616, A (富山化学工業株式会社), 17.1月.1992(17.01.92) & (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 61-130228, A (サンスター株式会社), 2.3月.1989(02.03.89) & (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 61-207387, A (サントリー株式会社), 13.9月.1986(13.09.86) & (ファミリーなし)	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.03.99

国際調査報告の発送日

09.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 實 謙二

4 C

7 4 3 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3452